

9.2. AMILOIDOZA RENALĂ

Amiloidozele sistemice se caracterizează prin depozitarea extracelulară a unui material proteic particular (*amiloidul*), în majoritatea ţesuturilor şi organelor, ceea ce explică marea diversitate a manifestărilor clinice. Există şi *amiloidoze localizate* (ca, de pildă, amiloidoza cerebrală din boala Alzheimer).

Amiloidul este constituit din diverse *proteine de origine plasmatică*, cu greutate moleculară mică (5-25 kD), care au particularitatea de a forma *structuri fibrilare* insolubile. Fibrilele de amiloid sunt vizibile doar în microscopie electronică (ME), iar difracţia cu raze X relevă o configuraţie *beta-plisată*, caracteristică. Această configuraţie explică puternica afinitate a amiloidului pentru colorantul *roşu de Congo* şi *dicroismul* său specific în lumină polarizată, verde-galben, după impregnarea cu acest colorant.

Au fost identificate până în prezent 15 proteine plasmatice diferite (precursori) care pot genera amiloid, dintre care cele importante sunt:

- lanţurile uşoare de Ig monoclonale (*amiloidoza AL*);
- amiloidul seric A (SAA), al cărui nivel seric creşte în bolile infecţioase şi inflamatorii (*amiloidoza AA*);
- anumite proteine mutante, care generează *amiloidoze ereditare*, dintre care febra mediteraneană familială este cea mai frecventă.

Un component constant, ce reprezintă aproximativ 10% din materialul amiloid, este «substanţa P» sau «SAP» (*serum amyloid pentagonal*), o alfa-globulină serică, al cărei rol fiziologic nu este bine cunoscut (proteină de fază acută?) şi despre care se crede că ar putea juca un rol de co-factor în formarea fibrilelor.

Afectarea renală, indiferent de tipul de amiloid, este predominant *glomerulară* şi se manifestă clinic printr-un *sindrom nefrotic*, cu edeme importante şi proteinurie neselectivă, dar *fără hematurie*. Caracteristic, *TA este de obicei scăzută*, din cauza asocierii amiloidozei cardiace (insuficienţă cardiacă), suprarenale (insuficienţă cortico-suprarenală) sau a sistemului nervos periferic (neuropatie autonomă). În rinichi, în afara glomerulilor, amiloidoza se poate localiza la nivelul *vaselor* (determinând o insuficienţă renală, cu proteinurie absentă sau minimă) sau la nivelul *tubilor* (realizând o acidoză tubulară distală sau un diabet insipid nefrogen).

În general, boala evoluează relativ rapid către IRC terminală. Uneori, SN se poate ameliora sau chiar dispăre spontan, dar, mai frecvent, el persistă chiar și în IRC avansată. Evoluția poate fi agravată de instalarea unei *tromboze de venă renală* (4-40% din cazuri).

Manifestările extra-renale sunt numeroase, adesea latente:

- *Afectarea cardiacă*: cardiomiopatie restrictivă, insuficiență cardiacă predominant dreaptă, trombi intraatriali;
- *Afectarea digestivă*: macroglosie, sindrom de malabsorbție, hepatomegalie;
- *Afectarea sistemului nervos autonom*: hipotensiune arterială ortostatică, impotență, tulburări de tranzit intestinal, sindrom de canal carpian;
- *Afectarea vasculară*: fragilitate cutanată după traumatisme minime;
- *Afectare endocrină*: insuficiență corticosuprarenală, hipotiroidie.

Diagnosticul amiloidozei se bazează pe *examenul histologic* al unui fragment bioptic renal sau hepatic. Mai accesibile și mai puțin riscante sunt puncția-aspirație a grăsimii subcutanate abdominale, biopsia rectală și biopsia gingivală, care au o sensibilitate diagnostică de 50-80%.

La nivel renal, depozite amiloide se observă inițial în mezangiu, apoi de o parte și de alta a membranei bazale glomerulare (MBG), sub forma unor *noduli* caracteristici. Nu există proliferări celulare. Depozite de amiloid apar, de asemenea, în pereții vaselor, în membranele bazale tubulare și în interstițiu. Diagnosticul tipului de amiloidoză necesită *imunofluorescență (IF)*, care relevă lanțuri ușoare de Ig lambda sau kappa în amiloidoza AL, sau proteină AA în amiloidoza AA.

Pentru diagnosticul amiloidozei se mai poate folosi *scintigrafia cu SAP marcat cu tehnetiū*, care se fixează în special la nivel splenic, renal, suprarenal și hepatic, mai puțin la nivel cardiac. Metoda este utilă și pentru supravegherea evoluției bolii sub tratament.

Amiloidoza AA («amiloidoza secundară») este asociată cu o sinteză crescută de *proteină serică SAA* de către ficat. Aceasta este o apolipoproteină «de inflamație», a cărei producție este stimulată de diverse citokine, și care este clivată de către macrofage în mici

fragmente (*proteina AA*), ce se depun în țesuturi. Factorii ce favorizează geneza amiloidozei nu sunt bine cunoscuți, dar nivelul seric al SAA nu pare a juca un rol semnificativ.

Din punct de vedere clinic, afectarea renală este pe primul plan. Afectarea hepatică, splenică și cardiacă sunt mai rare, adesea latente, iar macroglosia lipsește. Amiloidoza renală, odată instalată, evoluează destul de rapid spre IRC terminală. Supraviețuirea pacienților în HD este redusă, din cauza malnutriției, a afectării cardiace și digestive și a hipotensiunii arteriale ce favorizează trombozele repetate ale accesului vascular. După transplant renal, amiloidoza AA recidivează pe rinichiul grefat în 20-30% din cazuri.

Tratamentul cauzei (de pildă, exereza unor bronșiectazii sau tratamentul imunosupresor al poliartritei reumatoide) permite ameliorarea sau stabilizarea unor manifestări clinice, dar cu totul excepțional dispariția depozitelor amiloide. Tentativele de tratament cu colchicină nu au furnizat rezultate concludente.

Afecțiuni ce se pot complica cu amiloidoză AA

1. Boli inflamatorii cronice:

- Poliartrita reumatoidă, mai ales forma juvenilă (40% din cazurile de amiloidoză AA)
- Spondilita ankilozantă (6%)
- Artrita psoriazică (5%)
- Altele: boala Behçet, sindromul Reiter, boala Crohn, rectocolita hemoragică

2. Boli infecțioase cronice:

- Bronșiectazii
- Tuberculoză
- Lepră
- Osteomielită
- Mucoviscidoză

3. Neoplazii

- Cancere viscerale (mai ales, renal)
- Boala Hodgkin

Amiloidoza AL («amiloidoza primitivă») se caracterizează prin depozite tisulare de fragmente de *lanțuri ușoare de Ig* (mai frecvent, de tip *lambda*). Constituentul esențial al fibrilelor amiloide este regiunea variabilă a acestor lanțuri ușoare. La nivel renal, alături de afectarea glomerulară, manifestată prin SN, afectarea vasculară și tubulară sunt mai frecvente decât în amiloidoza AA. De asemenea, macroglosia, afectarea cardiacă și neurologică sunt mai frecvente decât în amiloidoza AA. Diagnosticul de amiloidoză AL este confirmat histologic și prin evidențierea unei *paraproteine* serice și urinare (prezentă în 90% din cazuri). În cazurile în care nu se depistează paraproteinemie/urie (10%), se indică biopsie medulară, ce relevă o *proliferație clonală de plasmocite* atipice, care nu depășește însă 5-10%.

Evoluția este rapid nefavorabilă: jumătate dintre bolnavi decedează în primul an de la diagnostic, majoritatea ca urmare a *insuficienței cardiace*. Alte complicații severe sunt *insuficiența renală* și *infecțiile*. Uneori, cazurile care supraviețuiesc un timp mai îndelungat (fără afectare cardiacă sau hepatică), dezvoltă un *mielom multiplu*.

Tratamentul se bazează pe *chimioterapie* similară celei utilizate în mielom (prednison + melfalan). Acest tratament permite reducerea proteinuriei la 50% dintre pacienți și ameliorarea supraviețuirii la cei fără afectare cardiacă. Riscurile sale derivă din toxicitatea medulară a melfalanului. Speranțele cele mai mari sunt legate în prezent de greșa de celule-susă autologe din sânge periferic, consecutivă chimioterapiei.

Febra familială mediteraneană (maladia periodică) este cea mai frecventă formă de *amiloidoză ereditară*, întâlnită în țările din estul bazinului mediteranean. Se datorează unei mutații, cu transmitere *autosomal recesivă*, a genei unei proteine («marenostrina») care joacă rolul unui reglator intranuclear al transcripției peptidelor inflamatorii. Clinic, boala debutează în copilărie sau adolescență și se manifestă prin accese, ce survin la intervale neregulate, cu *febră* (până la 40°C) și *crize dureroase* intense, care durează 1-4 zile și dispar apoi spontan, pacienții fiind asimptomatici între crize. Durerile sunt asociate cu *inflamația seroaselor*: pleurită (uneori cu revărsat lichidian), peritonită (ce poate mima un abdomen chirurgical), sinovită (mono- sau poliartrită a articulațiilor mari, care dispare fără sechele). Uneori, mai pot apare: pericardită, orhită, mialgii sau erupții cutanate. Boala se complică, în 30-60% din cazuri, cu o *amiloidoză de tip AA*, ce afectează în special rinichii și splina. Tratamentul constă în *colchicină*, 1-2 mg/zi. Colchicina previne crizele și apariția amiloidozei, iar la pacienții cu

afectare renală constituită, întârzie evoluția insuficienței renale și a altor complicații extra-renale.

Bibliografie

- Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006;17(12):3458-71.
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*, 1997; 337(13):898-909
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005; 18(4): 709-27
- Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *UK Myeloma Forum*, 2004; 125:681-700
- The National Organization for Rare Disorders (NORD). The physician's guide to amyloidosis, 2006